InfoVac

Questions-Réponses en Vaccinologie

Des directives officielles à la prise en charge individuelle…

Un chemin parfois long mais toujours intéressant !

Robert Cohen

Claire-Anne Siegrist

Mode d’emploi :

Faites vos choix
(plusieurs réponses possibles)
1 – 2 – 3 – 4

… ou proposez autre chose !

Un enfant de 16 mois, a fait une varicelle 6 jours après la dose ROR 2 et le rappel Hexavalent (en 2 sites d'injection séparés de 2 cm) avec patch Emla.
2 heures après la vaccination il a présenté un placard inflammatoire qui a persisté 3-4 jours avant de disparaitre.
La varicelle est fébrile, avec sur le lieu de la vaccination plusieurs éléments
Quelle peut être l'explication de l'intensité locale de la varicelle ?

- Réaction inflammatoire pré existante…exacerbation de l'éruption
  - Erythème solaire
  - Eczéma
  - Erythème du siège
- Mécanismes
  - Vascularisation ↗…plus de métastases septique lors de la virémie
  - ↗ → de la T° → ↗de la Xtion virale
  - C° en CD4 infectés ↗ du fait de l'adjuvant
  - Adjuvant → réponse TH2…Immunité contre la varicelle essentiellement de type TH1

Enhanced chickenpox exanthema in vaccine injection site

VÉRONIQUE HENTGEN[1], ROBERT COHEN[2] & CLAIRE-ANNE SIEGRIST[3]

Scand J Infect Dis. 2006;38(10):920-1

EMLA® ou le Mur des Cons

InfoVac

Vaccination de l'enfant malade

- Des médecins de spécialités qui connaissent les pathologies qu'ils traitent et la bibliographie correspondante mais pas grand chose sur les caractéristiques des vaccins
- Des experts en vaccinologie qui connaissent les vaccins mais pas grand chose aux pathologies chroniques

Ca ressemble beaucoup aux antibiotiques
Plein de gens les utilisent…qui en connaît le PK/PD

Cas clinique : rougeole et immunosuppression

Un patient de 35 ans, transplanté du foie il y a 15 ans et sous traitement par tacrolimus, appelle pour un conseil.

Son fils de 4 ans non vacciné a été exposé à l'école à il y a 2 jours à un cas de rougeole. Le père n'est pas inquiet puisqu'il a été vacciné dans l'enfance – mais vous demande votre avis.

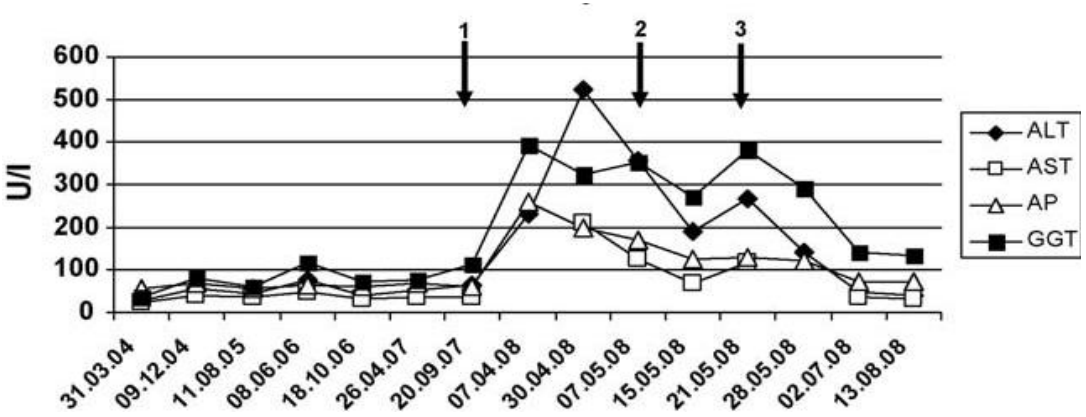
Que recommanderiez-vous ?

- Une prévention passive pour le garçon
- Une prévention passive pour le père
- Une primovaccination du garçon
- Une vaccination de rappel au père

Risques de rougeole chez les patients immunosupprimés

- **Augmentation des risques de pneumonies / encéphalite** ← augmentation de la réplication *(↔ intensité de l'immunosuppression)*
- **Risques de déclencher un rejet d'organe?**
  - *Un homme de 31 ans transplanté du foie à 18 ans en raison d'une maladie de Wilson est stable sous immunosuppression de tacrolimus. En avril 2008, il est exposé à une épidémie de rougeole dans l'école publique de Salzburg (Autriche) où il travaille. Il attrape la rougeole (fièvre, éruption). Ses tests hépatiques augmentent immédiatement et restent élevés, conduisant à une biopsie hépatique et au diagnostic de* ***rejet de greffe aigu déclenché par la rougeole****.*

Sternfeld T et al, Int. J Inf Dis 2010



Enzymes hépatiques:

(1)Début du rash

(2)methylprednisolone

(3)mycophenolate mofetil

Efficacité de la vaccination contre la rougeole en post-exposition

- **Efficace si donnée dans les 3 jours après l'exposition**
  (← bypass de la réplication virale dans le naso-pharynx)
  - **Espagne**: 166 enfants ayant partagé au moins un cours avec 10 cas index: **efficacité vaccinale 90.5%** *Barabeig I, PIDJ 2010*

TABLE 1. Vaccination Status of Contacts, Secondary Attack Rate (SAR), and Vaccine Effectiveness (VE) According to Different Intervention Times in Educational Centers

Vaccination Status	No. Contacts	No. Secondary Cases	SAR (%)	RR (95% CI)	VE, % (95% CI)	*P*
Unvaccinated	21	13	61.9	1.0 (reference)	—	
Vaccinated	54	12	22.2	0.4 (0.2–0.6)	64.1 (34.5–80.3)	<0.001
≤3 d	17	1	5.9	0.1 (0.01–0.6)	90.5 (34.5–98.6)	<0.001
4–5 d	14	4	28.6	0.5 (0.2–1.1)	53.8 (0.0–81.1)	0.08
6–7 d	14	5	35.7	0.6 (0.3–1.3)	42.3 (0.0–73.5)	0.2
8–9 d	8	1	12.5	0.2 (0.03–1.3)	79.8 (0.0–96.9)	0.06
10–12 d	1	1	100.0	—	—	

RR indicates relative risk; CI, confidence interval.

  - **Australie (NSW)**: 553 contacts séronégatifs de 57 cas index:
    - 82 vaccinés dans les 3 jours: 0 cas secondaires
    - 288 refus / trop tard: 13 cas secondaires→ **efficacité 100%**

Sheppeard V, NSW Public Health Bulletin 2009

Efficacité de la vaccination passive (Ig) contre la rougeole en post-exposition

- Reste efficace jusqu'à **7 jours** après l'exposition
  - 183 contacts séronégatifs ayant reçu des IVIG: **efficacité 75.8%**
    - 2 cas secondaires(← IVIG reçues au jour 7)

Sheppeard V, NSW Public Health Bulletin 2009

- **Immunoglobulines contre la rougeole non disponibles !**
  - **IVIG 0.4g/kg** *(↔ substitution des patients avec agammaglobulinémie)*
- **Titres suffisants d'anticorps dans les préparations d'IVIG ???**
  - Proportion croissante de donneurs vaccinés (ø infectés)!
  - **2003, US** : titres suffisants dans tous les produits testés*(Audet S, JID 2006)*
  - Aucune donnée plus récente identifiée
  - S'attendre à des différences selon les produits / régions:

← un nouveau marché pour les pays Européens où la rougeole persiste ?!

Cas clinique : rougeole et immunosuppression

Un patient de 35 ans, transplanté du foie il y a 15 ans et sous traitement par tacrolimus, appelle pour un conseil.

Son fils de 4 ans non vacciné a été exposé à l'école il y a 2 jours - pendant une des épidémies qui frappent régulièrement la Suisse. Le père n'est pas inquiet puisqu'il a été vacciné dans l'enfance – mais vous demande votre avis.

Que recommanderiez-vous ?

- *Une prévention passive pour le garçon* ← ø justifiée
- *Une prévention passive pour le père* ← ø justifiée (ø exposé)
- **Une primovaccination du garçon ← devrait être suffisante**
- *Une vaccination de rappel au père* ← pas (encore) recommandée

Cas clinique (suite)

Un patient de 35 ans, transplanté du foie il y a 15 ans et sous traitement par tacrolimus, appelle pour un conseil.

Son fils de 4 ans non vacciné a été exposé à l'école il y a 2 jours - pendant une des épidémies qui frappent régulièrement la Suisse. Le père n'est pas inquiet puisqu'il a été vacciné dans l'enfance – mais vous demande votre avis.

La mère refuse de faire vacciner son enfant : elle veut qu'il devienne grand et fort et pense que la rougeole va l'aider…

Que recommandez-vous maintenant au père ?

- **Rien de spécial si sa sérologie pré-greffe était positive**
- **De vérifier sa sérologie actuelle**
- **De recevoir des IVIG sans attendre**
- **De se chercher une nouvelle femme…**

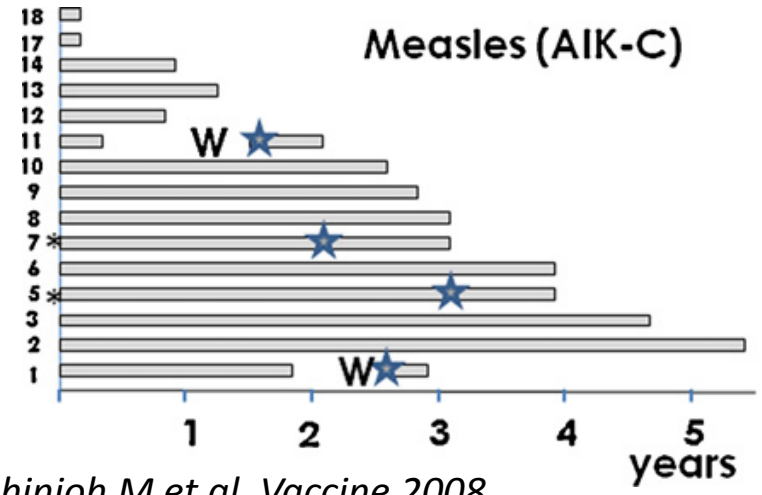
Question 2

Persistence of de l'immunité vaccinale

1. ***Une anamnèse vaccinale positive peut ne pas être suffisante !***
   - Efficacité vaccinale < 100% (même après 2 doses)
   - Exposition intra-familiale = très contagieuse, charge virale élevée…

   (le patient autrichien transplanté avait été vacciné comme enfant !)

2. ***Une sérologie positive pre-greffe peut ne pas être suffisante***
   - Risque accru de perte de protection chez les sujets immunosupprimés (data ?)



Shinjoh M et al, Vaccine 2008

→ se baser sur une sérologie actuelle
→ vérifier périodiquement les sérologies si contexte endémique *(exposition inapparente)*

Cas clinique (suite)

Un patient de 35 ans, transplanté du foie il y a 15 ans et sous traitement par tacrolimus, appelle pour un conseil.

Son fils de 4 ans non vacciné a été exposé à l'école il y a 2 jours - pendant une des épidémies qui frappent régulièrement la Suisse. Le père n'est pas inquiet puisqu'il a été vacciné dans l'enfance – mais vous demande votre avis.

La mère refuse de faire vacciner son enfant : elle veut qu'il devienne grand et fort et pense que la rougeole va l'aider…

Que recommandez-vous maintenant au père ?

- *Rien si sa sérologie pré-greffe était positive* ← un peu risqué…
- **De vérifier sa sérologie actuelle** ← **l'approche la plus coûts-efficace**
- *De recevoir des IVIG sans attendre* ← inutile si séropositif
- *De se chercher une nouvelle femme* ☺

Question 2

InfoVac

Proverbe yiddish

J'ai un petit patient qui a une coqueluche ; sa soeur de 9 ans a eu un Revaxis® il y a 2 ans et 9 mois.

- Y aurait-il un intérêt et la possibilité de lui faire un rappel DTCaP ?
- Doit on la mettre sous macrolide x?

- OUI !!!

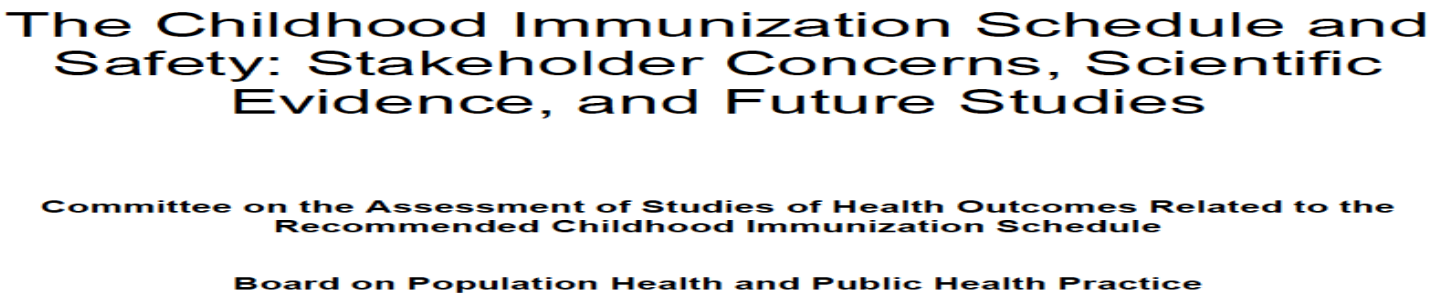
Il faut prescrire une antibioprophylaxie à cette enfant de 9 ans qui est exposée (vit sous le même toit) et non protégée (dernière dose de vaccin Coq > 5 ans)

- OUI !!!

il faut la vacciner maintenant avec un vaccin DTPCa

Une patiente souhaite une vaccination contre HPV. Elle a souffert d'une hépatite autoimmune qui ne nécessite actuellement plus d'immunosuppresseur. Puis-je la vacciner sans contre-indication ?

- Oui, les données s'accumulent pour montrer que la vaccination HPV est sûre et ne déclenche pas de maladie auto-immune.
- Par exemple, le suivi de 189'629 femmes vaccinées en Californie entre 2006 et 2008 n'a identifié aucune association entre Gardasil® et maladie auto-immune *(Chao C, J Intern Med 2012;271:193)*.


The Childhood Immunization Schedule and Safety: Stakeholder Concerns, Scientific Evidence, and Future Studies

Committee on the Assessment of Studies of Health Outcomes Related to the Recommended Childhood Immunization Schedule

Board on Population Health and Public Health Practice

InfoVac

L’un des plus grands mystères de l’existence, c’est comment le garçon qui n’était pas assez bien pour épouser ta fille, peut être le père du petit-fils le plus fûté du monde

Cas clinique : trop et trop vite ?

Une jeune fille de 13 ans reçoit sa 2e dose de ROR par son médecin.

7 jours plus tard, elle reçoit une dose de vaccin fièvre jaune à un centre de vaccination – qui ne savait pas qu'elle avait reçu un ROR puisqu'elle n'avait pas son carnet de vaccination...

Lorsqu'elle retourne chez son médecin 7 jours plus tard, celui-ci vous demande si l'intervalle de 7 jours n'est pas trop court et ce qu'il devrait faire – sachant que le départ est dans 1 semaine.

Que recommanderiez-vous à cette patiente ?

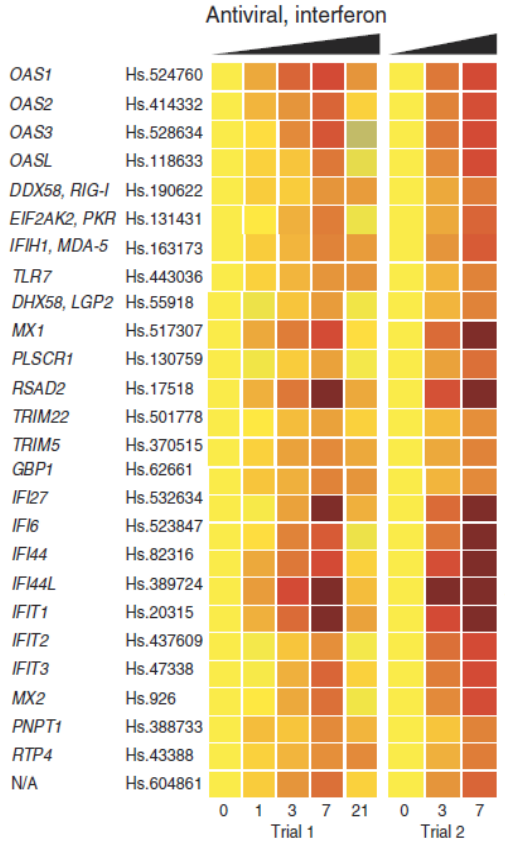
1. **Une dose supplémentaire de ROR**
2. **Une dose supplémentaire de fièvre jaune**
3. **Un contrôle de la sérologie rougeole**
4. **Un contrôle de la sérologie fièvre jaune**

Intervalles entre 2 vaccins vivants
1. les directives officielles

- Tous les comités techniques recommandent que les vaccins viraux vivants (ROR, varicelle, fièvre jaune) soient **donnés en même temps ou à ≥ 4 semaines d'intervalle**
- Raison: pour minimiser le risque potentiel d'interférence
- Plausabilité biologique:
  - Les vaccins vivants atténués induisent nombreux gènes > 7 jours (LAIV, FJ→)
  - Cette activation pourrait interférer avec la 2e vaccin, réduisant son efficacité

Querec TD, Nature Immunol 2009

"Si 2 vaccins viraux vivants sont donnés à moins de 4 semaines, le 2e vaccin devrait être répété ou son immunogénicité vérifiée par sérologie"



Cas clinique : trop et trop vite ?

Une jeune fille de 13 ans reçoit sa 2e dose de ROR par son médecin.

7 jours plus tard, elle reçoit une dose de vaccin fièvre jaune à un centre de vaccination – qui ne savait pas qu'elle avait reçu un ROR puisqu'elle n'avait pas son carnet de vaccination...

Lorsqu'elle retourne chez son médecin 7 jours plus tard, celui-ci vous demande si l'intervalle de 7 jours n'est pas trop court et ce qu'il devrait faire – sachant que le départ est dans 1 semaine.

Que recommanderiez-vous à cette patiente?

1. *Une dose supplémentaire de ROR* → donné en 1er
2. **Une dose supplémentaire de fièvre jaune**
3. *Un contrôle de la sérologie rougeole* → donné en 1er
4. **Un contrôle de la sérologie fièvre jaune**

Question 8

Intervalles entre 2 vaccins vivants: 2. les données disponibles (a)

- **Interférence d'une vaccination ROR récente sur les réponses à la vaccination fièvre jaune ?**
  - Très peu d'études…
  - **Sur le terrain**: **aucune interférence identifiée** chez 294 enfants brésiliens vaccinés contre la fièvre jaune à différents intervalles après une vaccination rougeole

Groups (interval between vaccines)	Seroconversion (%)	CI 95%[a]	GMT ± SD[b]
1 (1–6 days)	44/57 (77.2)	66.3–88.1	4.57 ± 0.54
2 (7–13 days)	36/53 (67.9)	55.3–80.5	.46 ± 0.51
3 (14–21 days)	55/65 (84.6)	75.8–93.4	4.46 ± 0.53
4 (22–27 days)	41/54 (75.9)	64.5–87.3	4.41 ± 0.53
5 (≥28 days)	52/65 (80.0)	70.3–89.7	4.24 ± 0.63
Total	228/294 (77.5)	72.7–82.3	4.45 ± 0.60

[a]CI: confidence interval.
[b]GMT: Geometric mean titer (log_{10} mIU/ml); SD: standard deviation.

I. Stefano et al. / Vaccine 17 (1999)

→ **extrapolation possible de rougeole à ROR ?**

→ **recommender un intervalle de 30 jours entre tous les vaccins viraux vivants n'est pas basé sur des données scientifiques**

Intervalles entre 2 vaccins vivants: 2. les données disponibles (b)

- **Données soutenant la recommandation de donner des vaccins ROR et fièvre jaune en même temps ?** Peu d'études…
  - **Etude clinique randomisée récente** incluant 1769 nourrissons brésiliens de 12 mois: **interférence significative** lorsque ROR et FJ sont donnés simultanément !

Vaccine 29 (2011) 6327–6334

	Analysis	Type of YFV	Interval between vaccines		
			Simultaneous		YFV 30 days after MMR
Seroconversion (%) (95% CI)	Complete Cohort	17D-213	67.3 (62.7–71.6)		80.8 (76.8–84.5)
		17DD	65.7 (61.0–70.2)		84.7 (81.0–87.9)
		Total	66.5 (63.3–69.6)		82.8 (80.2–85.2)
	Protocol Adherers	17D-213	69.4 (64.9–73.7)		86.5 (82.8–89.7)
		17DD	70.0 (65.2–74.4)		88.8 (85.4–91.2)
		Total	69.7 (66.4–72.8)		87.7 (85.3–89.8)
GMT (mIU/mL) (95% CI)	Complete Cohort	17D-213	1019.4 (909.0–1143.2)		3115.8 (2770.8–3503.7)
		17DD	1105.9 (974.0–1255.6)		3652.5 (3226.5–4134.6)
		Total	1060.2 (1015.1–1154.6)		3381.3 (3236.8–3683.7)
	Protocol Adherers	17D-213	1023.4 (909.6–1151.5)	↓3x	3106.4 (2760.9–3495.2)
		17DD	1109.5 (976.1–1261.2)		3664.4 (3233.8–4152.3)
		Total	1064.6 (976.0–1161.2)		3385.2 (3105.2–3690.4)

  - ?? Risques d'interférence plus élevés chez les enfants ??

→ **recommender l'administration simultanée de ROR et FJ n'est PAS basée sur des données scientifiques !**

Cas clinique : trop et trop vite ?

Une jeune fille de 13 ans reçoit sa 2e dose de ROR par son médecin.

7 jours plus tard, elle reçoit une dose de vaccin fièvre jaune à un centre de vaccination – qui ne savait pas qu'elle avait reçu un ROR puisqu'elle n'avait pas son carnet de vaccination...

Lorsqu'elle retourne chez son médecin 7 jours plus tard, celui-ci vous demande si l'intervalle de 7 jours n'est pas trop court et ce qu'il devrait faire – sachant que le départ est dans 1 semaine.

Que recommanderiez-vous à cette patiente?

1. *Une dose supplémentaire de ROR* → donné en 1er
2. Une dose supplémentaire de fièvre jaune → officiel, mais + tard!
3. *Un contrôle de la sérologie rougeole* → donné en 1er
4. **Un contrôle de la sérologie fièvre jaune** → avant un 2^{e} voyage

« Les échecs sont orphelins, les succès ont 100 pères »

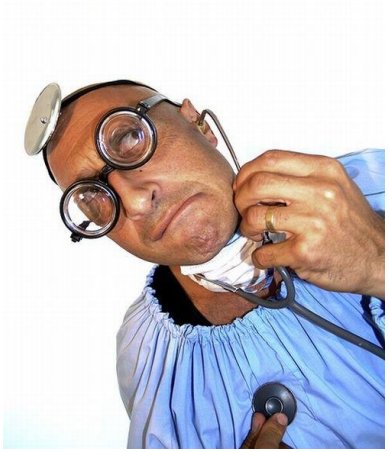
Encore une bourde !

Un médecin qui vient de vacciner une patiente de 15 ans avec PRIORIX®, s'aperçoit après l'injection que cette dernière est traitée par IMUREL pour une rectocolite hémorragique

Il vous demande la conduite à tenir ?

Que préconisez-vous?

- Immunoglobulines polyvalentes IV
- Ribavirine par voie IV
- Surveillance simple
- Vos questions, ça commence à bien faire !



Pas de cas identique répertorié dans la littérature
Pas très inquiet

- Il ne s'agit probablement pas de la 1ère dose

  (encore faudrait-il le savoir → interrogatoire)

  – 90% de chance d'être immunisé pour chacune des valences…

  – Pas de risque réel
- Première dose, ou non répondante ou statut inconnu →valences vaccinales bien moins pathogènes que les virus naturels
- Mais…une injection précoce d'Ig probablement efficace → inactivation habituelle des vaccins vivants par de très faibles quantités d'anticorps

Conduite à tenir

- Deuxième dose→ Rien
- Première dose → Immunoglobulines IV ?
  - pas si facile que cela à organiser
- De toute façon
  - **Déclaration en pharmacovigilance**
  - suivi de cette patiente fondamental +++

Ah bon !!!

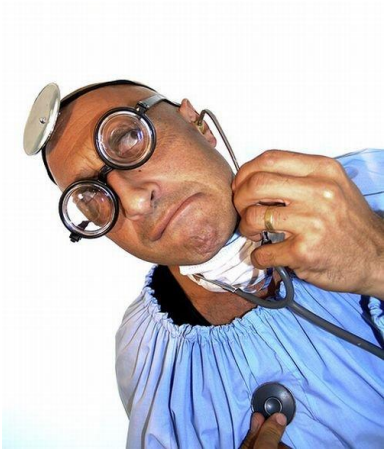
L'imagination est plus importante que la connaissance

Une enfant de 1 an ayant un hémangioendothéliome du membre supérieur responsable de poussées de CIVD avec thrombopénie (syndrome de Kasabach Meritt) n'a pas encore été vaccinée car elle a eu des épisodes de thrombopénie majeure à 5 000/mm3 et que son traitement comporte aspegic / ticlid (+ compression).

Maintenant que ses plaquettes sont à 50 000/mm3, je me demandais comment on pouvait la vacciner ?

Que proposez-vous ?

- Vaccination par voie SC pour le R.O.R
- Vaccination par voie IM pour le R.OR
- Vaccination par SC pour l'hexavalent
- Vaccination par voie IM pour l'hexavalent



Aucun traitement corticoïde ou immunosuppresseur

- Aucun problème pour **tous les vaccins vivants**

  - qui peuvent et doivent se faire **en sous cutané**

  - ROR et Varicelle (que je ferais volontiers chez ce patient)
- **Pour les autres** :
  - Hexavalent
  - Prevenar,
  - Méningo C
    - **IM ou SC ?**

Sous-cutané

Immunogénicité variable →contrôler les Ac anti tétaniques et anti hépatite B 1 mois après la fin du schéma	Un taux supérieur à 100 UI pour l'hépatite B et supérieur à 1 UI pour le tétanos est suffisant… Sinon dose supplémentaire 6 mois après

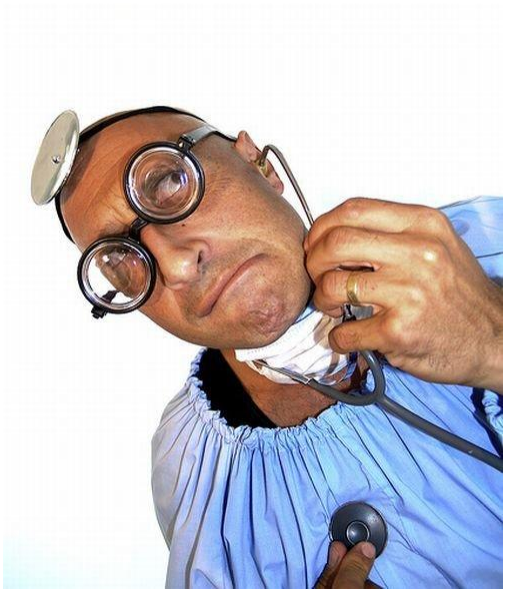
IM

IM = Immunogénicité Meilleure

- Aiguille la plus fine, - Dans le Deltoïde +++ (plus facile à surveiller, comprimer...) - 10' de compression…	Vu son âge le nombre de vaccins peut être réduit au minimum - 3 doses d'hexa (0, 2, 8 mois) au lieu de 4 - 2 doses de Prevenar (0,6 mois) - 1 dose de méningo Sans avoir besoin de contrôler

Quand vous faites une IM dans quel % de cas observez vous du sang au décours de la piqure ?

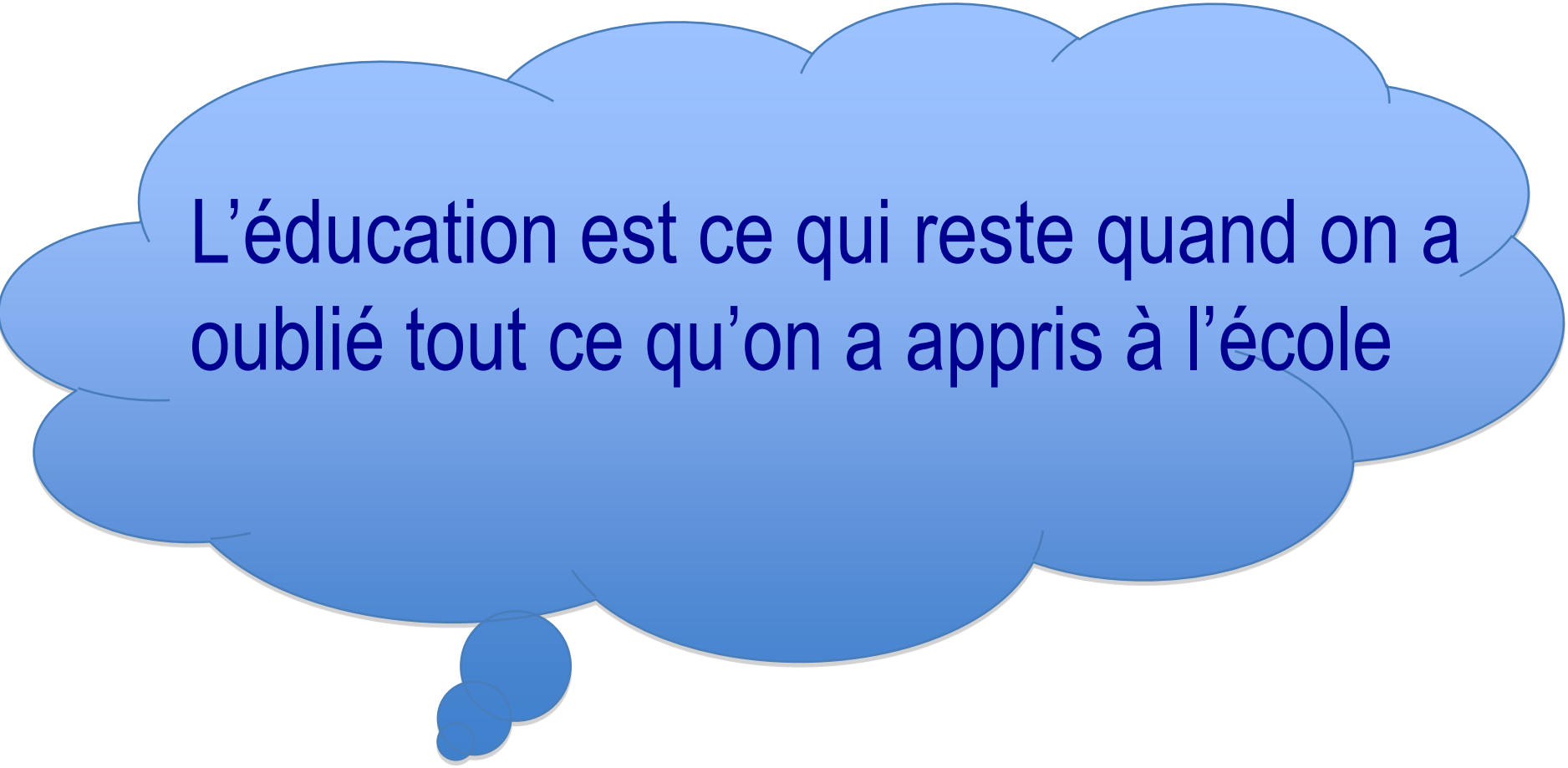
- < 5 %
- 10 à 20 %
- > 20 %
- JAMAIS !!!!



J’ai un truc !!

- Déjà connu comme « anesthésiant » avant la vaccination
  - 3 études
  - Cohen-Reis Pediatrics 1997;100:E7 « *Vapocoolant is equally efective than EMLA in reducing immunization pain in school-aged children* »
- RCP
  - Traumatologie sportive : élongations, déchirures musculaires, claquage
  - Analgésique local : réduction de la conduction nerveuse et de la douleur
  - Limite la diffusion de l'oedème ou de l'hématome

InfoVac



Albert Einstein

Cas clinique : PTI après vaccination HPV

Une jeune fille en bonne santé a reçu sa première dose de Cervarix® (HPV 16/18 – ASO4, GSK) à 11 ans en Angleterre. Ayant déménagé, elle reçoit la 2e dose 7 mois plus tard en Suisse.

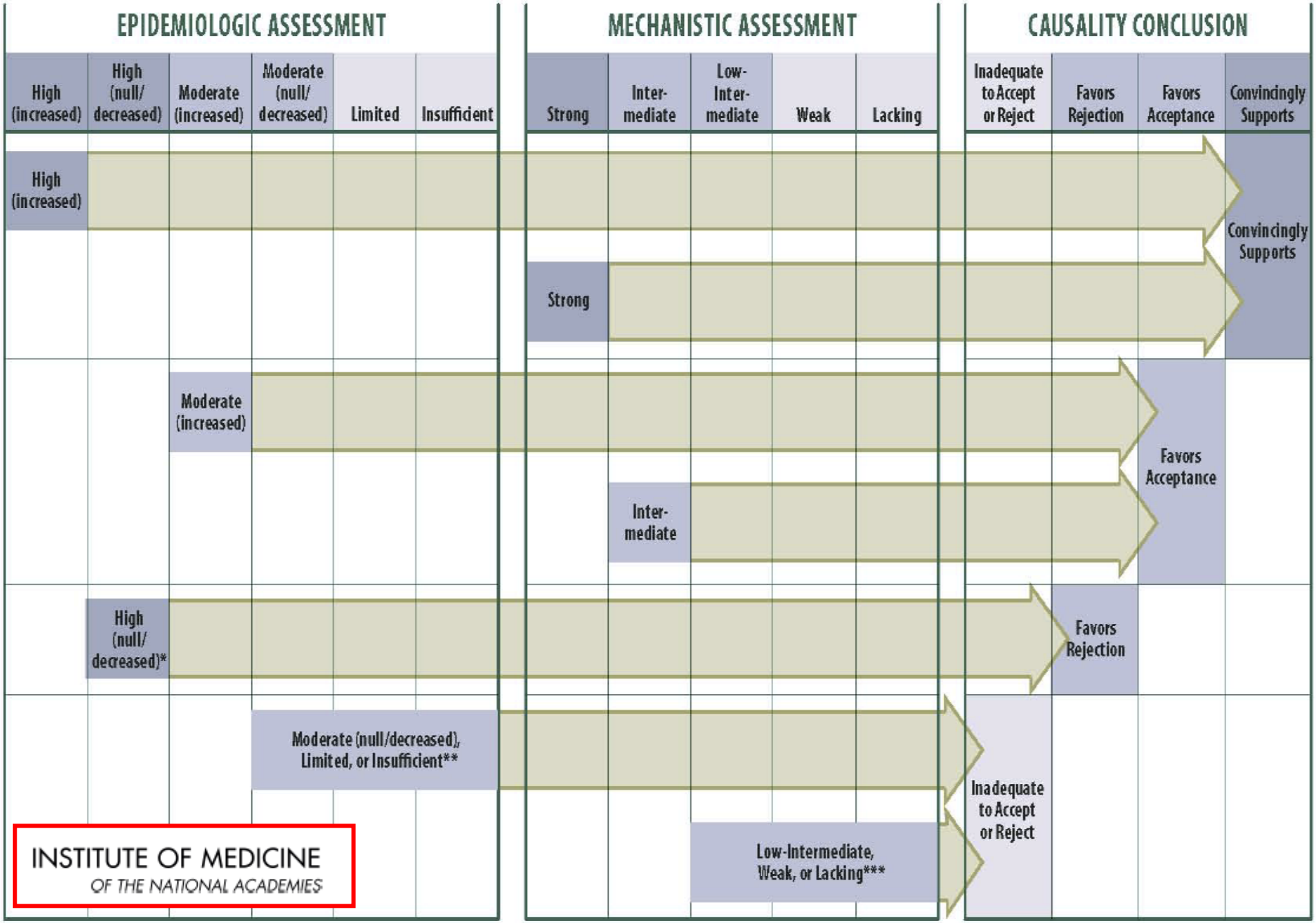
Deux jours après, des pétéchies apparaissent sur ses jambes: le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique est posé et répond favorablement à une cure d'IVIG.

Son pédiatre vous demande si la vaccination a déclenché le purpura

Comment estimez-vous la causalité?

- **Les données établissent clairement la causalité**
- **Les données suggèrent la causalité**
- **Les données suggèrent l'absence de causalité**
- **Les données ne permettent pas de conclure**

Evidence that Determined the Causality Conclusions



Evaluation nécessaire avant la poursuite d'une vaccination

Risques d'effets secondaires?

- Données épidémiologiques?
- Vraisemblance biologique?
- Risques de récidives?
- Sévérité attendue?

Risques de maladie si vaccination interrompue?

- Risque d'exposition ?
- Immunité déjà acquise?
- Efficacité vaccinale?
- Alternatives ?

PTI après vaccination…

- **Non décrit après vaccin HPV**
- **Médié par des auto-Ac**
  - Fenêtre de temps insuffisante (2 jours)

→ suggère une coïncidence !

Cas clinique : PTI après vaccination HPV

Une jeune fille en bonne santé a reçu sa première dose de Cervarix® (HPV 16/18 – ASO4, GSK) à 11 ans en Angleterre. Ayant déménagé, elle reçoit la 2e dose 7 mois plus tard en Suisse.

Deux jours après, des pétéchies apparaissent sur ses jambes: le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique est posé et répond favorablement à une cure d'IVIG.

Son pédiatre vous demande si la vaccination a déclenché le purpura

Comment estimez-vous la causalité?

- *Les données établissent clairement la causalité*
- *Les données suggèrent la causalité*
- **Les données suggèrent l'absence de causalité**
- Les données ne permettent pas de conclure

Question 3

Cas clinique : PTI après vaccination HPV

Une jeune fille en bonne santé a reçu sa première dose de Cervarix® (HPV 16/18 – ASO4, GSK) à 11 ans en Angleterre. Ayant déménagé, elle reçoit la 2e dose 7 mois plus tard en Suisse.

Deux jours après, des pétéchies apparaissent sur ses jambes: le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique est posé et répond favorablement à une cure d'IVIG.

Que recommanderiez-vous à cette jeune fille ?

- **Plus jamais de vaccin HPV (on ne sait jamais…)**
- **De recevoir la 3e dose de Cervarix**
- **De considérer sa vaccination comme terminée (immunité acquise)**
- **De compléter sa vaccination avec du Gardasil®**

Question 3

Evaluation nécessaire avant la poursuite d'une vaccination

Risques d'effets secondaires?

- Données épidémiologiques?
- Vraisemblance biologique?
- Risques de récidives?
- Sévérité attendue?

PTI après vaccination…

- **Non décrit après vaccin HPV**
- **Médié par des auto-Ac**
  - Fenêtre de temps insuffisante (2 jours)

→ suggère une coïncidence !

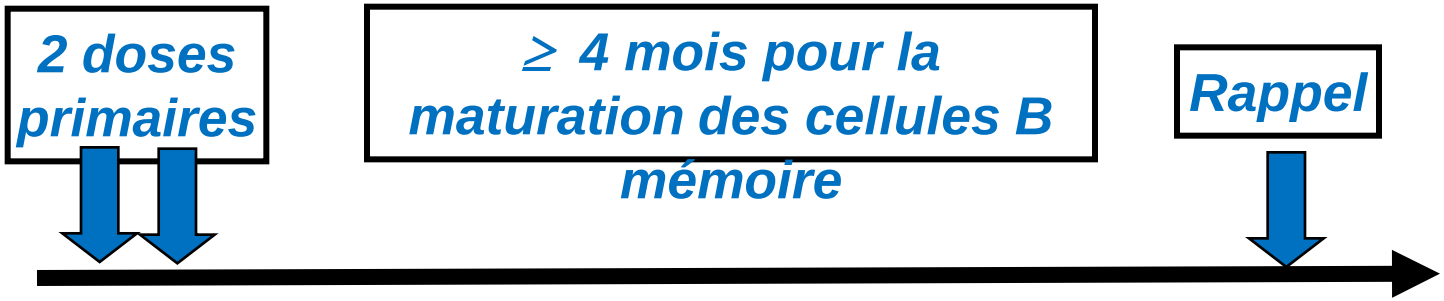
Risques de maladie si vaccination interrompue?

- Risque d'exposition ?
- Immunité déjà acquise?
- Efficacité vaccinale?
- Alternatives ?

- **Risques élevés d'exposition**
- **Immunité après 2 doses ???**
- **Efficacité après 2 doses ????**
- Dépistage, dépistage, etc.

Vaccination HPV : petit rappel…

- **Efficacité vaccinale démontrée chez les jeunes femmes avec un schéma 3 doses données à 0 – (1-2) – 6 mois**



- **La protection des vaccins HPV dépend uniquement des Ac**

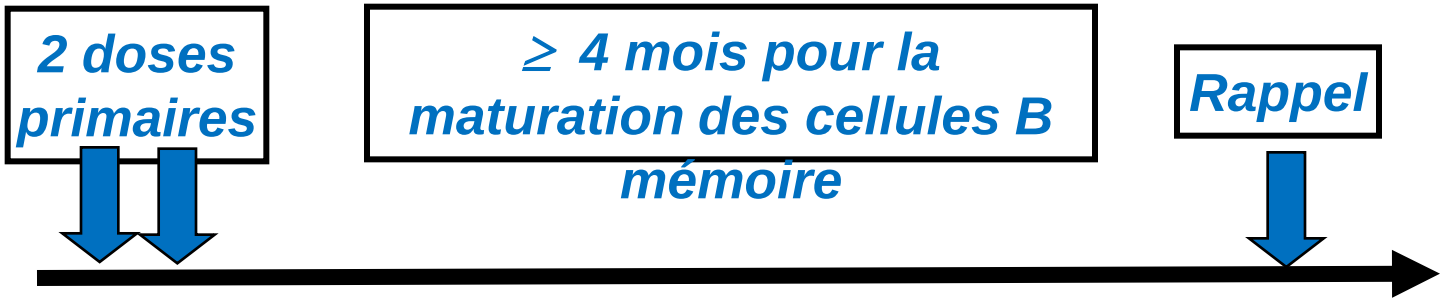
  → marqueurs de protection

  (Day PM, Cell Host Microbe. 2010;8(3):260-70)

- **Enregistrement chez les adolescents parce que taux Ac identiques**

Vaccination HPV : petit rappel…

- **Efficacité vaccinale démontrée chez les jeunes femmes avec un schéma 3 doses données à 0 – (1-2) – 6 mois**



- **La protection des vaccins HPV dépend uniquement des Ac**

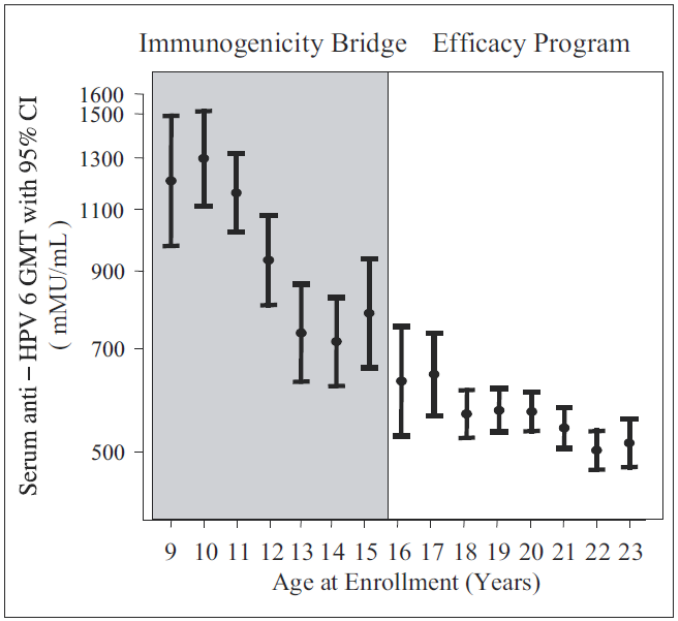
  → marqueurs de protection

  (Day PM, Cell Host Microbe. 2010;8(3):260-70)

- **Enregistrement chez les adolescents parce que taux Ac identiques**

- **Influence de l'âge sur les réponses Ac :**
  - **Taux 2x supérieurs < 15 ans !**

  → schéma 2 doses suffisant < 15 ans ??



Abbreviation: GMT; geometric mean titer, CI; confidence interval

Immunogénicité de 2 doses de vaccin HPV

- **Q-HPV (Gardasil®, Merck)**
- **Calendrier à 2 doses (0-6 mois) adopté par 3 provinces canadiennes dès 2008** *(3e dose en réserve si nécessaire…)*
- Étude randomisée comparant la vaccination par Gardasil®
  - 2 doses à 0-6 mois à 9-13 ans (n=194)
  - 3 doses at 0-2-6 mois à 16-26 ans (n=203)

↔ anticorps anti-HPV "non-inférieurs" à 24 mois après 2 doses à l'adolescence comparé à 3 doses chez l'adulte

GMT ratios (24 mo)	2 adol. doses / 3x adult doses
HPV 16	**1.76** (1.4 – 2.22)
HPV 18	**1.46** (1.06 – 2.01)
HPV 6	**1.42** (1.14 – 1.76)
HPV 11	**1.40** (1.13 – 1.74)

(IPC 2010 P-690, Dobson S. e

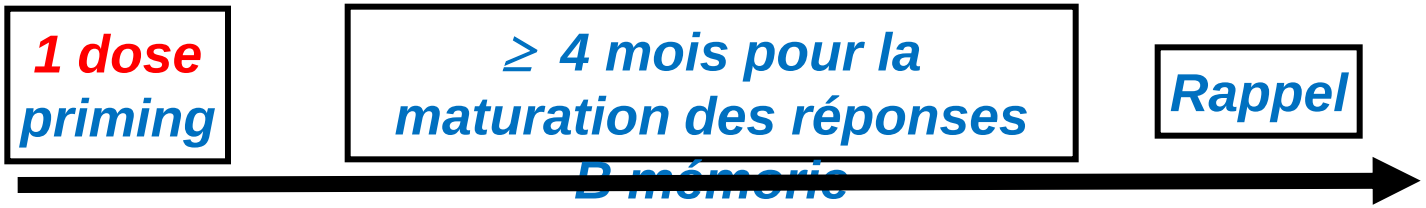
Immunogénicité de 2 doses de vaccin HPV

- **HPV 16/18-AS04 (Cervarix®)**
- Etude randomisée contrôlée de GSK attribuant les sujets en fonction de leur âge (9-14 a, 15-19 a, 20-25 a) à recevoir 3 doses à M0-1-6 (n=239) ou 2 doses à M0-6 (n=240) *(ou un vaccin double dose, à 2 mois ou 6 mois)*
- **↔ les anticorps anti-HPV sont "non inférieurs" 24 mois après une vaccination adolescente à 2 doses ou adulte à 3 doses**

		M0-6, 9-14y (GMTs)	M0-1-6, 15-25y (GMTs)	GMT ratio 3-d / 2-d	95% CI LL	95% CI UL
Month 24	HPV-16	1702	1865	1.10	0.81	1.49
	HPV-18	702	728	1.04	0.75	1.43

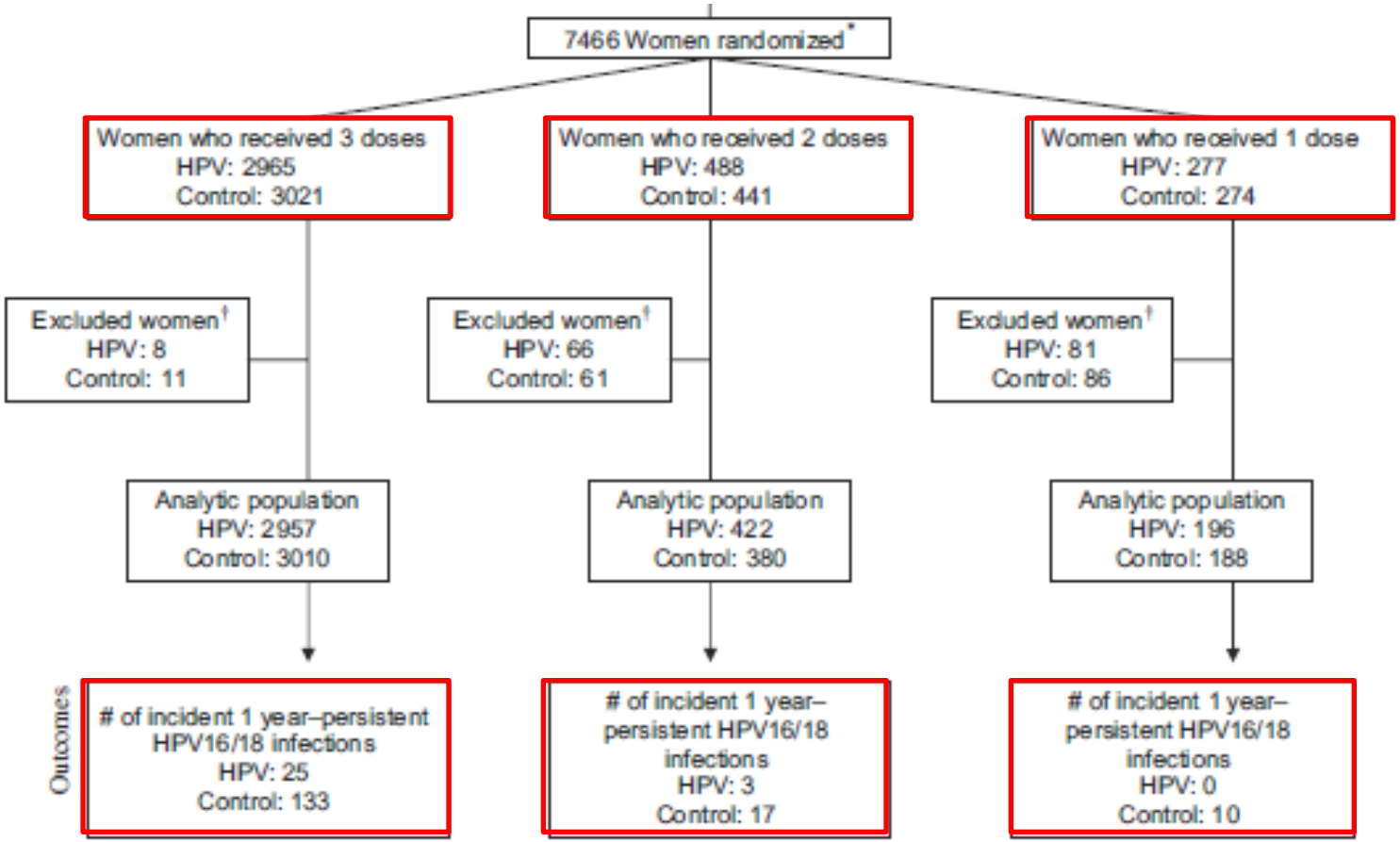
(Eurogin 2011, SS 9-4, Romanowsky B. et al)

- Efficacité de la primovaccination ↔ calendrier 2 doses (cf HBV)



Efficacité élevée de la vaccination HPV < 3-doses

Costa Rica (randomisation 3x HPV16/18 vs 3x HAV) ↔ monitoring des infections persistantes (→ CIN 1-2-3…), durée moyenne de suivi 4.2 ans)



Efficacité vaccin: **80.9%** (71.1-87.7) **84.1%** (50.2-96.3) **100%** (66.5-100)

Kreimer RA et al, J Natl Cancer Inst 20

Cas clinique : PTI après vaccination HPV

Une jeune fille en bonne santé a reçu sa première dose de Cervarix® (HPV 16/18 – ASO4, GSK) à 11 ans en Angleterre. Ayant déménagé, elle reçoit la 2e dose 7 mois plus tard en Suisse.

Deux jours après, des pétéchies apparaissent sur ses jambes: le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique est posé et répond favorablement à une cure d'IVIG.

Que recommanderiez-vous à cette jeune fille ?

- *Plus jamais de vaccin HPV (on ne sait jamais…)* → excessif…
- De recevoir la 3e dose de Cervarix → recommandation officielle
- **De considérer sa vaccination comme terminée (immunité acquise)** → le meilleur choix !
- *De compléter sa vaccination avec du Gardasil®* → avantages ? interchangeabilité ?

InfoVac

Deux choses sont infinies : l'univers et la bêtise humaine ; et je ne suis pas sûr pour l'univers

Albert Einstein

Cas clinique : ROR et grossesse

Une femme de 21 an est identifiée comme non immune contre la rubéole lors de son engagement dans une crèche dans une région à faible taux de couverture ROR.

Elle n'avait jamais été vaccinée et a donc reçu 1 dose de ROR. Le lendemain, elle réalise qu'elle est enceinte de 7 semaines. Elle est décompensée, considérant qu'elle ne pourrait pas assumer un enfant avec une rubéole congénitale…

Que lui recommanderiez-vous?

- **De ne pas s'inquiéter**
- **Des immunoglobulines intraveineuses**
- **Un arrêt de travail ≥ 2 mois**
- **Une interruption de grossesse**

Question 6

Vaccins vivants pendant la grossesse

- **Tous les vaccins vivants sont contre-indiqués pendant la grossesse** en raison du risque foetal théorique
  - 1971 : registre CDC (Vaccine in pregnancy). In 1989 : 1'221 femmes vaccinées pendant une grossesse méconnue.
    - Aucune ↑ anomalies foetales ↔ enrôlement terminé !
  - Données similaires récoltées pendant des études, dans des registres, lors de campagnes de vaccination
  - **Pas un seul cas documenté avec une atteinte fœtale !**

↔ risque de ROR pendant la grossesse considéré comme négligeable

↔ la recommandation officielle en cas de vaccination ROR par inadvertance pendant la grossesse est de rassurer sans intervenir !

Cas clinique : ROR et grossesse

Une femme de 21 an est identifiée comme non immune contre la rubéole lors de son engagement dans une crèche dans une région à faible taux de couverture ROR.

Elle n'avait jamais été vaccinée et a donc reçu 1 dose de ROR. Le lendemain, elle réalise qu'elle est enceinte de 7 semaines. Elle est décompensée, considérant qu'elle ne pourrait pas assumer un enfant avec une rubéole congénitale…

Que lui recommanderiez-vous?

- **De ne pas s'inquiéter** → **officiel et optimal !**
- *Des immunoglobulines* → *inutile, inefficace*
- *Un arrêt de travail ≥ 2 mois* → *inutile, inefficace*
- *Une interruption de grossesse* → *inutile, excessif !*

Question 6

Cas clinique : ROR et grossesse

Une femme de 21 an est identifiée comme non immune contre la rubéole lors de son engagement dans une crèche dans une région à faible taux de couverture ROR.

Elle n'avait jamais été vaccinée. **La veille de sa vaccination ROR**, elle réalise qu'elle est enceinte de 7 semaines. Elle est décompensée, considérant qu'elle ne pourrait pas assumer un enfant avec une rubéole congénitale…

Que lui recommanderiez-vous?

1. **Aucune prophylaxie**
2. **Des immunoglobulines intraveineuses**
3. **Un arrêt de travail ≥ 2 mois**
4. **Une vaccination ROR**

Question 6

Si la vaccination ROR est considérée comme sécuritaire lorsque la grossesse n'est pas connue…

… pour qui devient-elle dangereuse lorsque la grossesse est connue ?

Une histoire qui aurait dû être évitée…

- Garçon de 8 ans transplanté à 18 mois pour une IR sur syndrome néphrotique (sclérose mésangiale) apparu à l'âge de 7 mois
- Présentation : céphalées, troubles de l'équilibre, myoclonies… puis dysarthrie, convulsions, paralysie bulbaire nécessitant trachéostomie
- Bilan : IgM positives (sans IgG) contre la rougeole ! RNA viral (souche sauvage) confirmé dans de multiples échantillons !

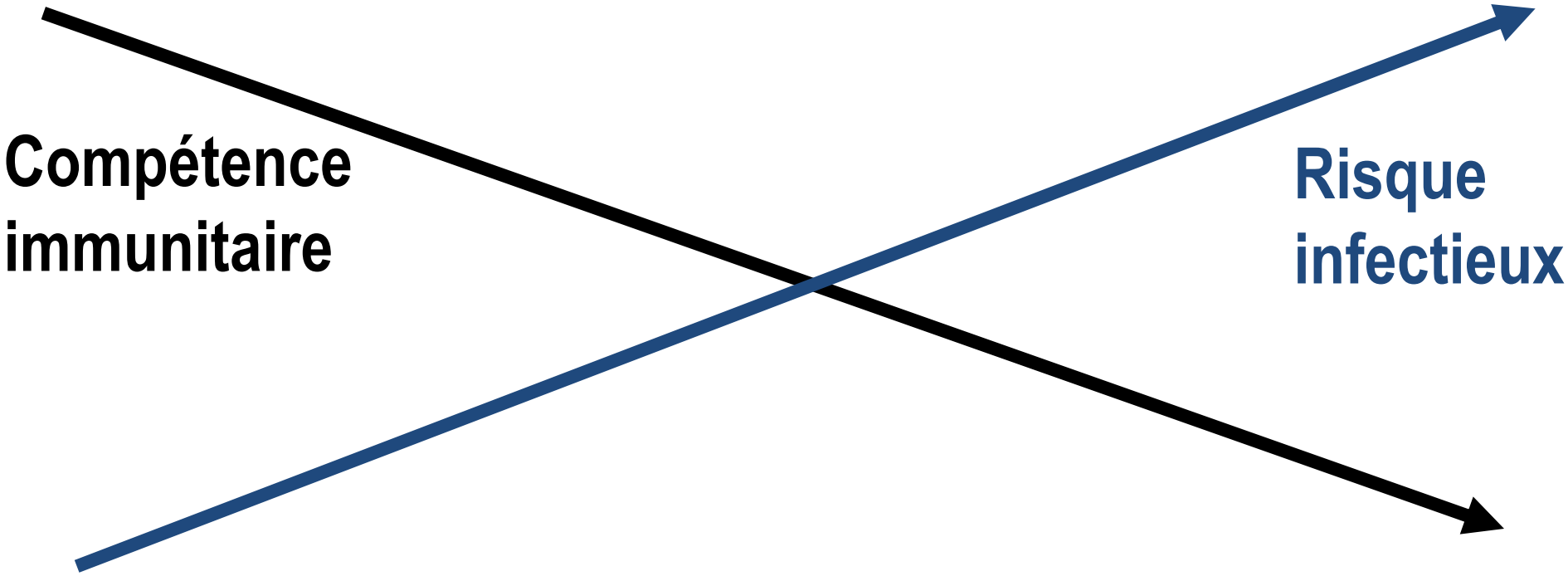
= Rougeole avec encéphalite chez un enfant immunosupprimé (pas d'éruption) !

  - 1 seule dose de vaccin ROR à 10 mois, sans contrôle sérologique
  - Était séronégatif au moment de la transplantation à 18 mois…

Turner A, Am J Transplant. 2006 Jun;6(6):1459

Vaccination des enfants avec un syndrome néphrotique

Avant le diagnostic	Synd. néphr. sans immuno-suppression	En pré-greffe, sous immuno-suppression	En post-greffe, sous immuno-suppression



Vaccination des enfants avec un syndrome néphrotique

Avant le diagnostic

Les futurs enfants à risques ne sont jamais mieux vaccinés que l'ensemble de la population pédiatrique !

Vaccins recommandés en population générale (ex : hépatite B ? pneumocoques ? varicelle ?)

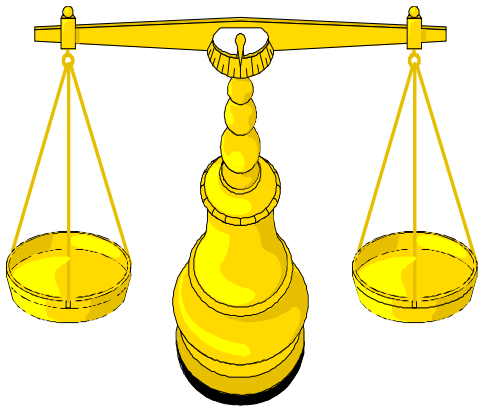
- **Taux de couverture vaccinale (ex : rougeole ? hépatite B ?)**
- **Retards à la vaccination (ex : délai avant le 2e ROR ?)**

Vaccination des enfants avec un syndrome néphrotique

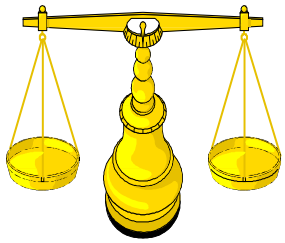
Avant le diagnostic	Synd. néphr. sans immuno-suppression	En pré-greffe, sous immuno-suppression	En post-greffe, sous immuno-suppression

Les enfants avec un syndrome néphrotique ne sont vaccinés qu'en fonction des convictions des néphrologues !

- Utilité de la vaccination ?
- Efficacité de la vaccination ?



Risque d'effets indésirables ?



Les risques sont ceux de l'infection ET du déclenchement de rechute

Risques infectieux		Risque de rechute
DTP-Polio	=	+++
Hépatite B chron.	+	?
Influenza	+	+++
Pneumocoques	++	+++
Rougeole	+++	
Varicelle	+++	

Risques essentiels: les infections virales !

Pneumocoques : peu d'évidence chez l'enfant avec syndrome néphrotique.

Varicelle chez l'enfant immunocompromis

Suffisamment grave pour nécessiter :

- prévention primaire *(avant immunossuppression)*
  - vaccination du patient
- prévention secondaire
  - vaccination de l'entourage !
  - immunoglobulines
  - antiviraux

Vaccination des enfants avec un syndrome néphrotique

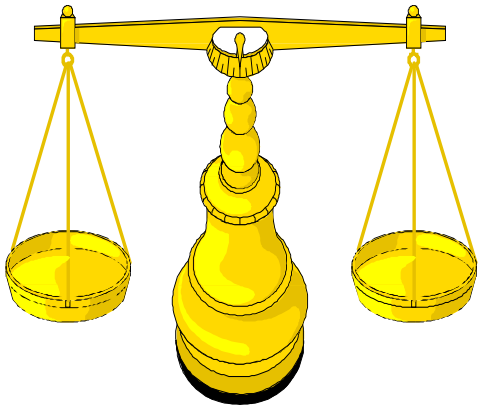
Le risque d'induire une rechute ne peut être exclu…
même s'il est plus faible qu'après une infection !

1. Varicelle
2. Influenza
3. Pneumocoques (?)

- (Di, Te, Coq, polio, HIB)
- (Hépatite B)
- (Rougeole-rubéole-oreillons)
- Méningocoques

Choisir les vaccinations :

- qui sont vraiment utiles !
- pour les patients en rémission et/ou qui répondent aux stéroides…



Si 3 doses ne sont pas mieux que 2 doses…

… combien de temps jusqu’à un schéma 2-doses pour les adolescentes ?

Cas clinique : vaccin contre la grippe chez les sujets allergiques à l'oeuf

Un enfant de 8 ans, atopique et asthmatique, présente une allergie sévère à l'oeuf. Chaque ingestion est suivie dans les minutes suivantes par urticaire, prurit, anxiété et sibilances. Des tests cutanés spécifiques à l'ovalbumine ont conduit à l'élimination de l'oeuf (cru / cuit) de son alimentation.

Comme chaque infection virale respiratoire exacerbe ses symptômes pendant des semaines, son médecin vous demande que lui conseiller comme prophylaxie.

Quelle stratégie de prophylaxie recommanderiez-vous ?

- **Aucune prophylaxie**
- **N'importe quel vaccin inactivé**
- **Seulement un vaccin inactivé produit sur cellules**
- **Une prophylaxie anti-virale**

Vaccins contre la grippe sans ovalbumine

- **Des vaccins produits sur culture cellulaire ont été enregistré dans certains pays**

Table 1. Cell culture-grown and recombinant licensed viral vaccines (major manufacturers).

Manufacturer	Vaccine trade name	Cell line	Type	Licensure	Formulations/ indications
Novartis	Optaflu®#	MDCK	Subunit	EU	Liquid (inj) ≥18 yo
Baxter	PreFluCel††	Vero	Inactivated, split	Austria, Czech Republic	Liquid (inj) ≥18 yo

Perdue ML, Expert Rev Vaccines. 2011 Aug;10(8):1183-94.

-Efficacité identique oeuf / cellules

Barett PA, Lancet 2011;377:751-59

- mais actuellement seulement ≥ 18 ans…

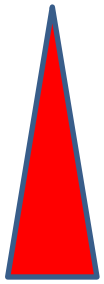
→ *utilisation hors-AMM chez l'enfant*

Gathany J./CDC, JAMA. 2011;305(11):1079-1080.

Vaccins grippe produits sur des œufs pour les patients allergiques ??

- **Patients avec tests cutanés positifs:**
  - **faibles risques**: réactions digestives ou cutanées modérées
  - **risques élevés**: urticaire généralisé, asthme, réaction cardiorespiratoire, anaphylaxie

- **Recommandations nationales très variables :**
  - vaccination normale + période de surveillance
  - administration en 2 temps (10% → +90%)
  - augmentation progressive des doses
  - contre-indication formelle



Basées sur très peu de données…

- **Crainte de la pandémie H1N1/09 → nombreuses études sur la sécurité vaccinale** – y compris chez des patients à risques élevés (anaphylaxie à l'œuf)

Vaccination contre la grippe démontrée comme sécuritaire même chez les patients à risques élevés

- Administration of the adjuvanted pH1N1 vaccine in egg-allergic children at high risk for influenza A/H1N1 disease. Schuler JE, Can J Public Health. 2011 May-Jun;102(3):196-9.
- Safe administration of seasonal influenza vaccine to children with egg allergy of all severities. Howe LE, Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 May;106(5):446-7.
- Administering influenza vaccine to egg allergic recipients: a focused practice parameter update. Greenhawt MJ, Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 Jan;106(1):11-6.
- Administration of influenza vaccines to patients with egg allergy: Update for the 2010-2011 season. Kelso JM. J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec;126(6):1302-4.
- Higher-ovalbumin-content influenza vaccines are well tolerated in children with egg allergy. Owens G, J Allergy Clin Immunol. 2011 Jan;127(1):264-5.
- The safety of the H1N1 influenza A vaccine in egg allergic individuals. Greenhawt MJ, Ann Allergy Asthma Immunol. 2010 Nov;105(5):387-93.
- Influenza vaccination of the egg-allergic individual. Mullins RJ, M. Med J Aust. 2010 Sep 6;193(5):254-5.
- The 2009-2010 H1N1 vaccination campaign for patients with egg allergy in a region of France. Siret-Alatrista A, Allergy. 2011 Feb;66(2):298-9.
- British Society for Allergy and Clinical Immunology guidelines for the management of egg allergy. Clark AT, Clin Exp Allergy. 2010 Aug;40(8):1116-29.
- Safe vaccination of patients with egg allergy with an adjuvanted pandemic H1N1 vaccine. Gagnon R, J Allergy Clin Immunol. 2010 Aug;126(2):317-23.
- Safety of influenza vaccine administration in egg-allergic patients. Chung EY, Pediatrics. 2010 May;125(5):e1024-30.

- → sécurité indépendante du contenu en ovalbumine,
- → aucun avantage des tests cutanés ou du 10%/90% !

3. Prophylaxie antivirale?

- **Prévention saisonnière: pas de données enfants… → hors AMM**

Table 4 Efficacy of interventions in seasonal prevention of symptomatic, laboratory-confirmed influenza.

Prophylactic strategy	Relative risk of developing symptomatic, laboratory-confirmed influenza (95%C.I.)		
	Amantadine	Oseltamivir	Zanamivir
Seasonal prophylaxis in healthy children	Dosage not established in children	NDA	NDA
Seasonal prophylaxis in at-risk children	Dosage not established in children	NDA	NDA
Seasonal prophylaxis in healthy adults	0.40 (0.08–2.03) (Reuman *et al.*, 1989)[70] From 1 trial	0.24 (0.09–0.54) (Hayden *et al.*, 1999)[62] From 2 trials	0.32 (calculated by assessment group) (0.17–0.63) (Monto *et al.*, 1999)[72] From 1 trial

Jackson RJ J Infect. 2011 Jan;62(1):14-25.

3. Prophylaxie antivirale?

- **Prévention saisonnière: pas de données enfants… → hors AMM**

Table 4 Efficacy of interventions in seasonal prevention of symptomatic, laboratory-confirmed influenza.

Prophylactic strategy	Relative risk of developing symptomatic, laboratory-confirmed influenza (95%C.I.)		
	Amantadine	Oseltamivir	Zanamivir
Seasonal prophylaxis in healthy children	Dosage not established in children	NDA	NDA
Seasonal prophylaxis in at-risk children	Dosage not established in children	NDA	NDA
Seasonal prophylaxis in healthy adults	0.40 (0.08–2.03) (Reuman *et al.*, 1989)[70] From 1 trial	0.24 (0.09–0.54) (Hayden *et al.*, 1999)[62] From 2 trials	0.32 (calculated by assessment group) (0.17–0.63) (Monto *et al.*, 1999)[72] From 1 trial

Jackson RJ J Infect. 2011 Jan;62(1):14-25.

- **Prophylaxie post-exposition : ↓ incidence of symptômatologie…**

- **… mais pas de↓ des exacerbations asthme!**

Shun-Shin M
BMJ. 2009 Aug 10;339:b3172.

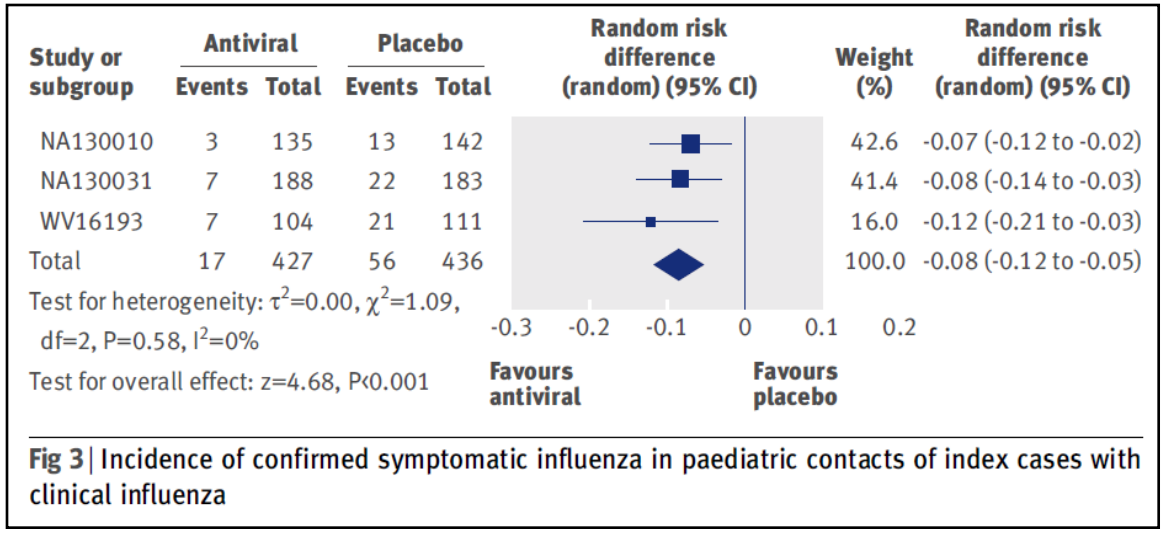

Study or subgroup
Antiviral
Events Total
Placebo
Events Total
Random risk difference (random) (95% CI)
Weight (%)
Random risk difference (random) (95% CI)
NA130010 3 135 13 142 42.6 -0.07 (-0.12 to -0.02)
NA130031 7 188 22 183 41.4 -0.08 (-0.14 to -0.03)
WV16193 7 104 21 111 16.0 -0.12 (-0.21 to -0.03)
Total 17 427 56 436 100.0 -0.08 (-0.12 to -0.05)
Test for heterogeneity: τ²=0.00, χ²=1.09, df=2, P=0.58, I²=0%
Test for overall effect: z=4.68, P<0.001
-0.3 -0.2 -0.1 0 0.1 0.2
Favours antiviral
Favours placebo

Fig 3 | Incidence of confirmed symptomatic influenza in paediatric contacts of index cases with clinical influenza

Cas clinique : vaccin contre la grippe chez les sujets allergiques à l'oeuf

Un enfant de 8 ans, atopique et asthmatique, présente une allergie sévère à l'oeuf. Chaque ingestion est suivie dans les minutes suivantes par urticaire, prurit, anxiété et sibilances. Des tests cutanés spécifiques à l'ovalbumine ont conduit à l'élimination de l'oeuf (cru / cuit) de son alimentation.

Comme chaque infection virale respiratoire exacerbe ses symptômes pendant des semaines, son médecin vous demande que lui conseiller comme prophylaxie.

Quelle stratégie de prophylaxie recommanderiez-vous ?

- *Aucune prophylaxie* → pas optimal !
- **Un vaccin inactivé** → possible… et bientôt officiel ?
- Seulement un vaccin inactivé produit sur cellules
  → *si disponible, hors AMM chez l'enfant*
- *Une prophylaxie anti-virale* → *impact sur l'asthme ??*

Si les vaccins inactivés produits sur œufs sont sûrs quelque soit leur contenu en ovalbumine…

… est-ce que les vaccins vivants produits sur oeus (fièvre jaune) le seraient aussi ?